

m6A-RNA甲基化在弥漫大B细胞淋巴瘤中的研究进展

周星利¹ 李梦醒² 王季石^{2*}

(¹贵州医科大学临床医学院, 贵阳 550004; ²贵州医科大学附属医院血液内科, 贵阳 550001)

摘要 弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)中最常见的亚型, 其发病机制错综复杂, 至今尚未被充分阐明。因其具有较大的异质性导致患者预后差, 针对DLBCL的治疗面临着巨大的挑战。近年来, 表观遗传修饰成为DLBCL发病机制的研究热点。越来越多的研究表明, m6A-RNA甲基化可动态调节DLBCL的发生发展。该文就m6A-RNA甲基化修饰在DLBCL中的研究进展作一综述, 从表观遗传学的角度为DLBCL的早期诊断、治疗以及预后提供新策略。

关键词 弥漫大B细胞淋巴瘤; m6A-RNA甲基化; METTL3; WTAP; 表观遗传学

Research Progress of m6A-RNA Methylation in Diffuse Large B Cell Lymphoma

ZHOU Xingli¹, LI Mengxing², WANG Jishi^{2*}

(¹School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

²Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China)

Abstract Although DLBCL (diffuse large B-cell lymphoma) is the most frequent subtype of non-hodgkin lymphoma, its complex pathogenesis is still far from clarity. Because of its heterogeneity, the poor prognosis of DLBCL challenges standard therapy regimen nowadays. Recently, epigenetic modification becomes a hot spot in DLBCL. Lots of researches demonstrated that m6A-RNA methylation could dynamically modulate the incidence and development of DLBCL. This paper reviews the research progress of m6A-RNA methylation in DLBCL, and provides a new strategy for the early diagnosis, treatment and prognosis of DLBCL.

Keywords DLBCL; m6A-RNA methylation; METTL3; WTAP; epigenetics

淋巴瘤是我国常见的恶性肿瘤, 每年发病人数约为7.54万, 发病率为4.75/10万, 死亡人数为4.05万, 死亡率为2.64/10万, 而且在不同地域之间存在明显差异^[1-2]。根据组织学特点, 将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)两大类, 近20年来, 全球NHL的发病率逐年上升, 特别是在经济发达的地区, 而HL则显著下降。我国淋巴瘤类型构成不同

于欧美国家, 欧美国家以预后较好的HL和惰性NHL较为多见, 而我国则以较难治疗的侵袭性NHL为主。弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是由大B淋巴细胞构成的侵袭性恶性肿瘤, 为最常见的NHL亚型, 占NHL的30%~40%, 其在临床表现、形态学和生物学方面具有异质性。WHO根据基因表达谱和细胞起源的不同将DLBCL分为生发中心B细胞样(germinal center B-cell-like, GCB)、活化B细胞样(activated B-cell-like, ABC)和第三型DLBCL(type 3 DLBCL)。DLBCL的异质性是影响患者预后的重要因素^[3-5]。虽然利妥昔单抗、环磷酰

收稿日期: 2021-03-15 接受日期: 2021-04-22

*通讯作者。Tel: 0851-6855119, E-mail: wangjishi9646@163.com

Received: March 15, 2021 Accepted: April 22, 2021

*Corresponding author. Tel: +86-851-6855119, E-mail: wangjishi9646@163.com

胺、阿霉素、长春新碱和强的松(R-CHOP)联合化疗提高了部分DLBCL患者的总体生存率,但仍然有约30%的DLBCL患者在标准治疗后复发,据报道只有约10%的难治/复发性DLBCL患者可以通过强化挽救性免疫化疗和自体干细胞移植治愈,而其余90%的患者生存率很低,因此需要不断开发新药来改善这类患者的预后,近年来表观遗传学与DLBCL的机制研究成为重点^[6-8]。在关于DLBCL的表观遗传学研究中,除了DNA甲基化、microRNA调控、组蛋白及染色质修饰外, RNA甲基化修饰也逐渐成为了研究热点。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)是真核生物mRNA最常见的一种转录后修饰,占RNA甲基化修饰的80%^[9]。LI等^[10]的研究分析了m6A调控酶在33个肿瘤亚型中的分子特征及临床相关性,发现m6A在不同癌症类型中普遍存在表达及遗传学改变。

1 m6A-RNA甲基化修饰概述

根据截至2017年RNA修饰数据库MODOMICS的数据分析,在所有生物体内已鉴定出163种不同的RNA化学修饰,其中m6A-RNA甲基化被认为是发生在真核生物mRNA、microRNA、lncRNA中最普遍和保守的内部转录修饰^[11]。m6A通常发生在共有序列RRACH(R=A/G, H=A/C/U)的腺嘌呤中,主要分布在3'-非翻译区域(3'-untranslated region, 3'-UTR)、终止密码子和长外显子区^[12]。m6A-RNA甲基化修饰是由甲基化转移酶(writers)、去甲基化酶(erasers)和甲基化阅读蛋白(readers)共同参与完成的可逆性

生物学过程,在RNA代谢的剪接、输出、定位、翻译和稳定性以及肿瘤进展等方面起着至关重要的作用^[13-14](图1)。Writers包括METTL3、METTL14、WTAP(Wilms' tumor 1-associating protein); erasers包括FTO、ALKBH5; readers包括YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1、YTHDC2。其中具有催化活性的METTL3与METTL14形成异二聚体,通过WTAP与KIAA1429、ZC3H13或RBM15/15B连接参与m6A-RNA甲基化修饰过程^[15]。Writers对RNA甲基化修饰起到了积极的催化作用,这种修饰可以被erasers逆转,同时,readers特异性地识别修饰残基并传递信息,从而建立一个高效有序的m6A调控网络。m6A已经被证明影响RNA周期调控、干细胞维持和分化、免疫调节、肿瘤进展、耐药性等多种生物学过程^[16]。其中METTL3和WTAP是m6A-RNA甲基转移酶复合物的调控亚基,已有研究证明,二者参与的m6A-RNA甲基化修饰与DLBCL的发生发展有密不可分的联系,这为研发DLBCL靶向治疗药物提供了新的方向^[17-18]。

2 METTL3及其在DLBCL中的研究

2.1 METTL3结构与功能

METTL3蛋白共有580个氨基酸,是由1个锌指结构域(zinc finger domain, ZFD)和1个甲基转移酶结构域组成的。ZFD包含2个串联并以反向平行 β -折叠形式连接在一起的CCCH型锌指(ZnF1和ZnF2),它主要负责靶点识别,特别是与含有5'-GGACU-3'

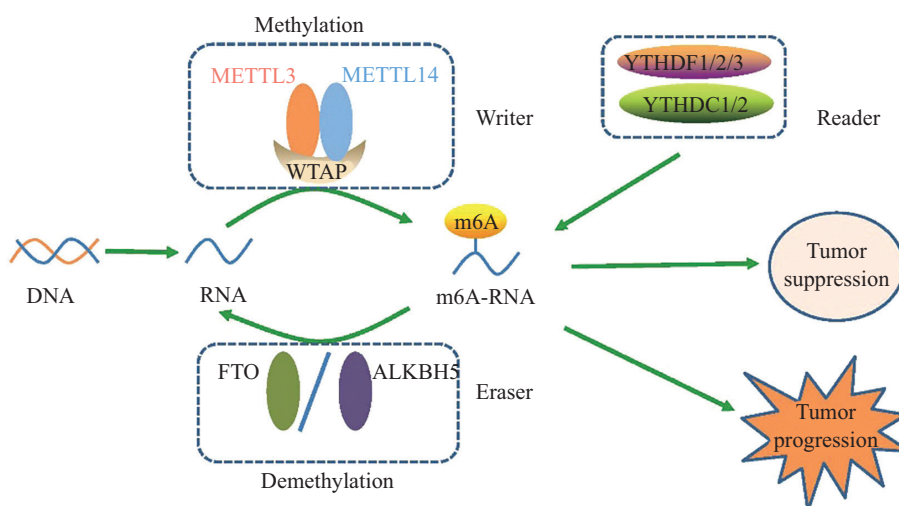


图1 m6A-RNA甲基化修饰的分子机制(根据参考文献[14]修改)

Fig.1 Molecular mechanism of m6A-RNA methylation (modified from reference [14])

共有序列的单链RNA结合^[19]。METTL3的甲基转移酶结构域命名为MT-A70, 是1个罗斯曼折叠(Rossman fold)模式的结构域, 其核心包含8条弯曲的 β -折叠及其周围的4条 α -螺旋、1条与METTL14相作用的连接环和2条识别腺苷的回路。m6A甲基转移酶复合物的核心成分是METTL3-METTL14异二聚体, METTL14主要功能为结合RNA以及维持复合物的稳定, 而METTL3是具有S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosyl methionine, SAM)或S-腺苷同型半胱氨酸(S-adenosylhomocysteine, SAH)连接位点的催化活性亚单位^[20]。目前已经有研究证实了METTL3介导的m6A-RNA甲基化通过调节IL-7/STAT5/SOCS途径影响T细胞的稳态和分化^[21]。有报道称, 调节性T细胞中METTL3缺失会引起机体免疫抑制功能丧失, 最终导致严重的自身免疫性疾病^[22]。VU等^[23]发现, METTL3参与造血干细胞(hematopoietic stem cells, HSCs)的增殖和分化。然而, METTL3不仅在免疫调控、造血干细胞分化方面有重要作用, 与肿瘤的发生发展也密切相关, 最新研究表明, m6A-RNA甲基化影响肿瘤的分化、增殖、凋亡、侵袭、迁移、血管生成、能量代谢、自噬和化疗抵抗等多个生物学过程^[24]。

2.2 METTL3在DLBCL发生发展中的作用机制

METTL3的氨基酸序列中含有核定位信号(nuclear localization signal, NLS), 大部分METTL3定位于细胞核中, 但在某些癌症细胞的细胞质中也存在METTL3^[25]。KUMAR等^[26]研究了DLBCL、伯基特淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、复发前B细胞急性淋巴细胞性白血病(pre-B acute lymphoblastic leukaemia, pre-B ALL)等B细胞淋巴瘤中RNA甲基化的改变情况, 发现与正常细胞相比, 虽然m6A甲基转移酶METTL3在淋巴瘤细胞中的表达水平升高, 但m6A去甲基化酶FTO在淋巴瘤细胞中表达水平也相对较高, 导致淋巴瘤细胞中m6A-RNA甲基化水平降低。m6A-RNA甲基化修饰在细胞发育和分化中起着重要的作用, 因此, 淋巴瘤细胞中m6A-RNA甲基化水平降低可能引起细胞增殖加快和分化程度降低, 导致生成更多的未成熟淋巴细胞从而促使肿瘤的发生。然而, 最近的研究中出现了一些新的见解。CHENG等^[17]研究证明在DLBCL组织和细胞系中, METTL3表达以及m6A-RNA甲基化水平均呈升高趋势, 下调METTL3基因会抑制DLBCL细胞增殖。进一步的机制研

究发现, METTL3基因敲除会降低色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的m6A-RNA甲基化和总体mRNA水平, METTL3通过调节PEDF的m6A-RNA甲基化修饰从而促进DLBCL进展。由此可见, m6A甲基转移酶METTL3通过影响靶基因RNA甲基化水平调控DLBCL的发生发展, METTL3/PEDF有望成为治疗DLBCL的新靶点。

3 WTAP及其在DLBCL中的研究

3.1 WTAP结构与功能

WTAP是一种核蛋白, 由于其普遍的表达模式而被认为是管家蛋白, 它位于整个核质以及斑点中, 并且部分与剪接因子共定位。人类WTAP基因定位于染色体6q25-27, 而小鼠WTAP基因位于17号染色体上^[27]。WT1(Wilms tumor protein 1)是一个经典的肿瘤抑制基因, 其功能是调节增殖相关基因的转录。体内和体外实验证明, WTAP可以在细胞内与WT1特异性相互作用, 属于WT1结合蛋白。此外, WTAP也是m6A-RNA甲基转移酶复合物中的重要组成部分, 主要作用是招募METTL3-METTL14异二聚体, 从而调控m6A-RNA甲基化修饰过程。JIANG等^[28]发现, WTAP和m6A-RNA甲基化修饰是CD40 mRNA水平上的关键抑制因子, CD40在B细胞发育、活化和生发中心反应中起主要作用, CD40的低活性会导致免疫缺陷, 而CD40的过度表达则会导致自身免疫和淋巴瘤的发生。WTAP活性不同会造成选择性剪接CD40的差异效应, 在RNA水平对B细胞进行表观遗传调控。Bcl-2(B-cell lymphoma 2)在弥漫性大B细胞淋巴瘤中过度表达与预后差有关, 有研究表明Bcl-2也受到WTAP的调控^[27,29]。除了对B细胞生长发育的调控, 新的研究表明, WTAP表达与RNA剪接和稳定、m6A-RNA甲基化修饰、肿瘤细胞增殖、凋亡以及胚胎发育等有关^[27]。甚至MA等^[30]还发现, WTAP通过调控m6A-RNA甲基化稳定双特异性磷酸酶6(dual specificity phosphatase 6, DUSP6) mRNA, 从而影响NKT细胞淋巴瘤对顺铂的耐药程度, 可见WTAP在淋巴瘤耐药方面也发挥着重要作用。

3.2 WTAP在DLBCL发生发展中的作用机制

WTAP表达与WT1的组织特异性表达模式不同, WT1表达仅限于肾脏、脾脏、心脏和性腺, 而WTAP广泛表达于成体组织以及各个生长期^[27]。既

往有报道, WTAP在DLBCL中高表达, 促进DLBCL细胞增殖和抑制凋亡。WTAP通过与Hsp90(heat shock protein 90)和Bcl-6(B-cell lymphoma 6)形成复合物以保持其稳定性。使用抗肿瘤药物依托泊苷(etoposide)治疗后, WTAP在DLBCL细胞系中的表达降低, 肿瘤细胞凋亡率显著提高, 下调WTAP可改善DLBCL的化疗效果^[18]。SORCI等^[31]发现, METTL3的缺失或过度表达均会导致WTAP蛋白上调, METTL3水平与WTAP的稳态关系密切, 并且在缺乏METTL3的情况下, WTAP上调不足以促进细胞增殖。因此, 我们推测, WTAP在DLBCL中发挥致癌作用, 可能与METTL3协同参与的m6A-RNA甲基化关系紧密。最近HAN等^[32]发现了DLBCL中WTAP参与m6A-RNA甲基化修饰的上下游调控因子, 并证明了WTAP对DLBCL的致癌效应主要是通过调节靶基因的m6A-RNA甲基化水平来实现。上游调控因子PIWI蛋白互作RNA(piRNA)属于非编码小RNA, piRNA在沉默转录基因过程、维持生殖系和干细胞功能、调节翻译和mRNA的稳定性, 甚至在肿瘤发生中均起着关键作用^[33]。下游靶基因HK2是糖酵解途径的限速酶基因, 可以增强有氧糖酵解促进肿瘤细胞增殖, 已有研究证实, HK2是DLBCL表型的关键代谢驱动因素^[34]。研究表明, piRNA-30473、WTAP在DLBCL患者中高表达, 且与DLBCL的侵袭性有关。敲除piRNA-30473后DLBCL的细胞增殖下降直至细胞周期停滞, 使用piRNA-30473抑制剂可阻止肿瘤生长, 并且生存分析结果表明, piRNA-30473和DLBCL患者的总体生存期显著相关。进一步机制研究发现, piRNA-30473在DLBCL中的致癌机制是通过上调RNA甲基转移酶WTAP来增加靶基因HK2的m6A-RNA甲基化水平^[32]。韩慧莹等^[35]研究也明确了piRNA-30473介导的m6A-RNA甲基化修饰是调控DLBCL发生发展的关键节点。因此, 以piRNA-30473/WTAP/HK2轴为靶点的选择性抑制剂可能成为治疗DLBCL的新策略, 并且该治疗与标准疗法是否有协同效应值得后续更多关注。

4 m6A-RNA甲基化在DLBCL中的预后意义

如上所述的m6A甲基转移酶METTL3和WTAP在DLBCL中的研究仅限于单个m6A调节因子, 目前我们缺乏对不同m6A调节因子整体潜在临床价值的

综合分析。随着对m6A-RNA甲基化在DLBCL中的研究越来越深入, XIE等^[36]对多种m6A调节因子在DLBCL中的临床意义及其与肿瘤免疫微环境的关系进行了综合分析。通过分析TCGA、GTEX数据库中48例DLBCL和337例正常人中22种m6A调节因子的表达, 发现22个调节因子中有19个差异表达, 其中10个(EIF3A、HNRNPA2B1、YTHDC2、ZC3H13、ALKBH5、RBM15、METTL5、YTHDF1、RBM15B、YTHDF2)在DLBCL中表达上调, 9个(METTL3、FTO、FMR1、YTHDC1、HNRNPC、WTAP、YTHDF3、IGF2BP2、KIAA1429)在DLBCL中表达下调。基于m6A调控因子的风险特征, 人们对DLBCL患者进行了风险分层, 分为m6A低风险组和m6A高风险组, 研究发现, m6A高风险组生存率更差, 1年、2年和5年的预测AUC分别为0.605、0.640和0.652, 最终建立了以6个m6A调节因子(ALKBH5、FMR1、HNRNPC、RBM15B、YTHDC2和YTHDF1)为基础的风险预测信号, 并验证了m6A在DLBCL中作为独立预测因子的有效性^[36]。同时, 这项研究还发现, m6A-RNA甲基化与免疫微环境之间存在复杂的调控关系, 这可能是m6A调节因子在DLBCL中的作用机制之一^[36]。然而, m6A究竟如何影响免疫细胞浸润和免疫检查点的表达, 从而影响DLBCL患者的预后, 目前尚不清楚, 有待进一步的实验研究。

5 总结与展望

随着表观遗传学研究的不断深入, 人们对DLBCL发病机制的认识也越来越清晰, 但目前以化疗为基础的治疗方案并没有显著改善患者的预后, 研发新型靶向药物仍然是重中之重。BTK抑制剂伊布替尼^[37]、BCL2抑制剂Venetoclax^[38]和PI3K抑制剂CUDC-907^[39]在复发/难治性DLBCL中均显示出了良好的治疗潜力, 后续我们仍然需要开发更多新药使复发/难治性患者取得更大的生存获益。尽管m6A-RNA甲基化调控酶在肿瘤发生发展中的作用机制错综复杂, 但是目前研发的第一个FTO小分子抑制剂已在小鼠模型中展现出抗白血病的作用^[40]。因此, 深入探索m6A-RNA甲基化在DLBCL中的作用机制, 对DLBCL亚组分类、预后及治疗等方面均具有很大的价值。虽然目前关于m6A-RNA甲基化在DLBCL中的研究尚处于起步阶段, 但METTL3和WTAP在DLBCL中的差异性表达以及异常RNA甲

基化模式已经给了我们启示,为今后深入研究RNA甲基化对DLBCL的调控提供了理论基础。m6A-RNA甲基化在DLBCL中的作用机制研究不仅有利于新药研发,也有助于DLBCL的早期诊断和干预,其前景值得期待。

参考文献 (References)

- [1] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Burden of lymphoma in China, 2006–2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 115.
- [2] LIU W, LIU J, SONG Y, et al. Mortality of lymphoma and myeloma in China, 2004–2017: an observational study [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 22.
- [3] ROSENWALD A, WRIGHT G, CHAN W C, et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346: 1937-47.
- [4] SCOTT D W, WRIGHT G W, WILLIAMS P M, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue [J]. *Blood*, 2014, 123(8): 1214-7.
- [5] XU P P, SUN C, CAO X, et al. Immune characteristics of Chinese diffuse large B-cell lymphoma patients: implications for cancer immunotherapies [J]. *EBio Med*, 2018, 33: 94-104.
- [6] GISSELBRECHT C, GLASS B, MOUNIER N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27): 4184-90.
- [7] FRIEDBERG J W. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Am Soc Hemat*, 2011, 2011: 498-505.
- [8] LI S, YOUNG K H, MEDEIROS L J. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Pathology*, 2018, 50: 74-87.
- [9] ZHENG H X, ZHANG X S, SUI N. Advances in the profiling of N-methyladenosine (m⁶A) modifications [J]. *Biotechnol Adv*, 2020, 45: 107656.
- [10] LI Y, XIAO J, BAI J, et al. Molecular characterization and clinical relevance of m⁶A regulators across 33 cancer types [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18: 137.
- [11] CHEN X Y, ZHANG J, ZHU J S. The role of m⁶A RNA methylation in human cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 103.
- [12] DOMINISSINI D, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, SCHWARTZ S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq [J]. *Nature*, 2012, 485: 201-6.
- [13] YANG C, HU Y, ZHOU B, et al. The role of m⁶A modification in physiology and disease [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 960.
- [14] SUN T, WU R, MING L. The role of m⁶A RNA methylation in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108613.
- [15] OLSEN S N, ARMSTRONG S A. It's not what you say but how you say it: targeting RNA methylation in AML [J]. *Mol Cell*, 2020, 78: 996-8.
- [16] YU S, LI X, LIU S, et al. N-methyladenosine: a novel RNA imprint in human cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1407.
- [17] CHENG Y, FU Y, WANG Y, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 is functionally implicated in DLBCL development by regulating m⁶A modification in PEDF [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 955.
- [18] KUAI Y, GONG X, DING L, et al. Wilms' tumor 1-associating protein plays an aggressive role in diffuse large B-cell lymphoma and forms a complex with BCL6 via Hsp90 [J]. *Cell Commun Signal*, 2018, 16: 50.
- [19] HUANG J, DONG X, GONG Z, et al. Solution structure of the RNA recognition domain of METTL3-METTL14 N(6)-methyladenosine methyltransferase [J]. *Protein Cell*, 2018, 10(4): 272-84.
- [20] WANG X, FENG J, XUE Y, et al. Structural basis of N(6)-adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex [J]. *Nature*, 2016, 534(7608): 575-8.
- [21] LI H B, TONG J, ZHU S, et al. m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways [J]. *Nature*, 2017, 548: 338-42.
- [22] TONG J, CAO G, ZHANG T, et al. m⁶A mRNA methylation sustains Treg suppressive functions [J]. *Cell Res*, 2018, 28: 253-6.
- [23] VU L P, PICKERING B F, CHENG Y, et al. The N⁶-methyladenosine(m⁶A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells [J]. *Nat Med*, 2017, 23: 1369-76.
- [24] ZHU Z M, HUO F C, PEI D S, et al. Function and evolution of RNA N6-methyladenosine modification [J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16: 1929-40.
- [25] SHI H, WEI J, HE C. Where, when, and how: context-dependent functions of RNA methylation writers, readers, and erasers [J]. *Mol Cell*, 2019, 74: 640-50.
- [26] KUMAR S R, TAYLOR K H, BRYAN J N, et al. RNA methylation in lymphoid malignancies [J]. *RNA Dis*, 2019, 6: e1563.
- [27] XIE W, WEI L, GUO J, et al. Physiological functions of Wilms' tumor 1-associating protein and its role in tumorigenesis [J]. *J Cell Biochem*, 2019, doi: 10.1002/jcb.28402.
- [28] JIANG C, TRUDEAU S J, CHEONG T C, et al. CRISPR/Cas9 screens reveal multiple layers of B cell CD40 regulation [J]. *Cell Rep*, 2019, 28: 1307-22.
- [29] TSUYAMA N, SAKATA S, BABA S, et al. BCL2 expression in DLBCL: reappraisal of immunohistochemistry with new criteria for therapeutic biomarker evaluation [J]. *Blood*, 2017, 130: 489-500.
- [30] MA H Y, SHEN L Y, YANG H, et al. m⁶A methyltransferase Wilms' tumor 1-associated protein facilitates cell proliferation and cisplatin resistance in NK/T cell lymphoma by regulating dual-specificity phosphatases 6 expression via m⁶A RNA methylation [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(1): 108-17.
- [31] SORCI M, IANNIELLO Z, CRUCIANI S, et al. METTL3 regulates WTAP protein homeostasis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9: 796.
- [32] HAN H, FAN G, SONG S, et al. piRNA-30473 contributes to tumorigenesis and poor prognosis by regulating m⁶A RNA methylation in DLBCL [J]. *Blood*, 2020, doi: 10.1182/blood.2019003764.
- [33] CHENG J, GUO J M, XIAO B X, et al. piRNA, the new non-coding RNA, is aberrantly expressed in human cancer cells [J].

- Clin Chim Acta, 2011, 412(17/18): 1621-5.
- [34] BHALLA K, JABER S, NAHID M N, et al. Role of hypoxia in diffuse large B-cell lymphoma: metabolic repression and selective translation of HK2 facilitates development of DLBCL [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 744.
- [35] 韩慧莹. piRNA-30473调控弥漫大B细胞淋巴瘤m6A RNA甲基化的作用机制及预后研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2019.
- [36] XIE Z C, LI M W, PENG Z G, et al. Expression of N6-methyladenosine (m6A) regulators correlates with immune microenvironment infiltration and predicts prognosis in diffuse large cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Res Square*, 2021, doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-155412/v1>.
- [37] BROWER V. Ibrutinib promising in subtype of DLBCL [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(9): e428.
- [38] DE VOS S, SWINNEN L J, WANG D, et al. Venetoclax, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory NHL: a phase Ib dose-nding study [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(9): 1932-8.
- [39] YOUNES A, BERDEJA J G, PATEL M R, et al. Safety, tolerability, and preliminary activity of CUDC-907, a rstin-class, oral, dual inhibitor of HDAC and PI3K, in patients with relapsed or refractory lymphoma or multiple myeloma: an open-label, dose-escalation, phase 1 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(5): 622-31.
- [40] HUANG Y, SU R, SHENG Y, et al. Small-molecule targeting of oncogenic FTO demethylase in acute myeloid leukemia [J]. *Cancer Cell*, 2019, 35(4): 677-91,e10.